

EpCAM- and EGFR- targeted selective gene therapy for biliary cancers using Z33-Fiber modified adenovirus

著者	川島 玲
内容記述	Thesis (Ph. D. in Medical Sciences)--University of Tsukuba, (A), no. 5831, 2011.3.25 Joint authors: Masato Abei ... et al. Includes supplementary treatises Includes bibliographical references (leaves 14-19)
発行年	2011
その他のタイトル	Z33ファイバー修飾型アデノウイルスを用いたEpCAM, EGFRを標的とした胆道癌の遺伝子治療
URL	http://hdl.handle.net/2241/114545

[310]

氏 名 (本籍)	かわしま 川 島 玲 (茨 城 県)		
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)		
学 位 記 番 号	博 甲 第 5831 号		
学位授与年月日	平成 23 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審 査 研 究 科	人間総合科学研究科		
学 位 論 文 題 目	EpCAM- and EGFR- Targeted Selective Gene Therapy for Biliary Cancers Using Z33-Fiber Modified Adenovirus (Z33 ファイバー修飾型アデノウイルスを用いた EpCAM、EGFR を標的とした胆道癌の遺伝子治療)		
主 査	筑波大学教授	医学博士	大河内 信 弘
副 査	筑波大学教授	博士 (医学)	佐 藤 浩 昭
副 査	筑波大学准教授	医学博士	高 野 晋 吾
副 査	筑波大学准教授	医学博士	竹 内 薫

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的)

進行胆道癌は、予後不良で、新規治療法の開発が望まれる疾患である。これまでに胆道癌に対するいくつかの遺伝子治療が試みられてきたが、従来のウイルスベクターは正常細胞にも感染してしまう問題点があった。本研究の目的は、新規ウイルスベクターと腫瘍特異抗体を結合させることにより、胆道癌の新しい標的化遺伝子治療を開発することである。

(対象と方法)

3 種類の胆道癌細胞 (TGBC-1TKB, TGBC-2TKB, KMC-1) と正常肝細胞について検討した。抗体は抗上皮細胞接着因子 (EpCAM) 抗体、抗上皮細胞成長因子受容体 (EGFR) 抗体を用いた。EpCAM、EGFR の各細胞での発現はフローサイトメトリーにて解析した。遺伝子導入効率は、 β -gal を発現する Z33-Ad と各種抗体を各細胞に投与した後、 β -gal 活性を測定することにより評価した。癌遺伝子治療法としての評価は、抗癌剤 5-FU の毒性を増強する酵素 UPRT を発現する Z33-Ad と各種抗体を各細胞に投与した後、細胞の 5-FU 感受性を検討することにより評価した。生体内での抗腫瘍効果は、ヒト胆道癌細胞のヌードマウス皮下移植腫瘍にて検討した。すなわち、皮下腫瘍を作製した後、各種抗体と Z33 - Ad を腫瘍内に投与し、その後、5-FU を腹腔内投与し、皮下腫瘍の大きさを評価した。

(結果)

EpCAM と EGFR は、胆道癌細胞において高発現していた。一方、正常肝細胞では EpCAM と EGFR の高発現は認めなかった。Z33-Ad と抗 EpCAM 抗体または抗 EGFR 抗体を併用すると、コントロール抗体を併用した場合に比し、胆道癌細胞では、遺伝子導入効率の著しい改善が認められた。一方、正常肝細胞では改善はみられなかった。UPRT を発現する Z33-Ad と抗 EpCAM 抗体または抗 EGFR 抗体を併用すると、5-FU の感受性が、胆道癌細胞では 5 倍から 10 倍に向上したが、正常肝細胞では有意に変化しなかった。UPRT を発現する Z33-Ad を抗 EpCAM 抗体または抗 EGFR 抗体と共にヌードマウスの皮下腫瘍に投与すると、コン

コントロール群に比し、腫瘍の著明な抑制効果を示した。

(考察)

本研究では、Z33-Ad と抗 EpCAM 抗体または抗 EGFR 抗体の併用が胆道癌に対して効果的で安全な治療法に成り得ることを明らかにした。この方法には次のような特徴があると考えられる。本法では従来のアデノウイルスベクターに比し、高い遺伝子導入効率と *in vitro*, *in vivo* での高い抗腫瘍効果が得られる。また正常細胞への遺伝子導入が低いため従来のアデノウイルスベクターに比べて安全性が高い。加えて本法は一つの標的（例えば EpCAM）に対する治療が無効となった場合には、抗体を変えるだけで別の標的に対する治療が可能となる利点があり、臨床的に極めて有用であると考えられる。また、本法は現在応用されている様々な分子標的治療を種々の遺伝子治療と組み合わせることで、その有効性を飛躍的に増強させる可能性が期待できる。EpCAM、EGFR はともに胆道癌でも過剰発現することが報告され、さらに、これらの過剰発現は予後不良な患者にみられている。したがって、EpCAM、EGFR を標的とした本治療法は、特にこうした従来の治療では予後不良な胆道癌患者に対する治療法として有用と考えられる。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文では新規のアデノウイルスベクターと、腫瘍に多く発現している接着因子抗体や成長因子受容体抗体と併用することにより、腫瘍特異的に高い遺伝子導入効率を得られることを明らかにした点が独創的であり、その根拠となる実験結果も明確に示している点で高く評価される。本法は簡便であり、正常細胞を傷害することなく胆道癌に抗癌剤やその増強作用を有する酵素の誘導を効率的に行えと考えられる。本論文に述べられた結果から、現在治療成績が極めて不良であり有効な治療法がない胆道癌の治療に新展開をもたらすことが期待される。

これらの内容は雑誌 *International Journal of Cancer* に掲載される予定であり、胆道癌の治療法の開発に寄与する貴重な研究といえる。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。